

# Progressione dell'insufficienza renale cronica nel ratto remnant: ruolo della inibizione dell'arginasi

A. Pisani<sup>1</sup>, F. Uccello<sup>1</sup>, A. Cesaro<sup>1</sup>, R. Alfieri<sup>2</sup>, N. Comi<sup>3</sup>, F. Mirenghi<sup>1</sup>, V. Serio<sup>1</sup>, M. Sabbatini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Nefrologia Medica e <sup>2</sup>Dipartimento di Biochimica e Biotecnologia Medica, Università degli Studi Federico II, Napoli e <sup>3</sup>Cattedra di Nefrologia, Università Magna Graecia di Catanzaro, Catanzaro

## Riassunto

**Premesse.** La somministrazione orale di arginina (ARG) a ratti remnant (REM, 5/6 di ablazione renale) è in grado di rallentare la progressione dell'insufficienza renale cronica (IRC) con un meccanismo dipendente dall'ossido nitrico (NO). Abbiamo recentemente dimostrato che un risultato emodinamico simile può essere ottenuto attraverso l'inibizione dell'arginasi, la principale via metabolica dell'arginina (G Ital Nefrolog 2001; 18: 285-90). Lo scopo del presente lavoro era di stabilire se queste modificazioni erano anche esse legate ad un'aumentata disponibilità di NO.

**Metodi.** Lo studio è stato condotto su tre Gruppi di ratti per 8 settimane: 1) ratti REM non trattati (Gruppo REM); 2) ratti REM trattati con arginina (1%, Gruppo ARG); 3) ratti REM cui era somministrata una dieta priva di Mn<sup>++</sup>, per inibire l'arginasi (Gruppo MNF). Ratti normali erano usati come controllo (Gruppo NOR).

**Risultati.** L'attività arginasi epatica era ridotta del 35% nei ratti MNF (-35% vs REM, p<0.01), risultando normale negli altri Gruppi. La pressione arteriosa sistolica era significativamente più bassa nel Gruppo MNF vs ARG e REM dopo 6 settimane (p<0.05). La proteinuria era ridotta sia nel Gruppo ARG (-42% vs REM, p<0.05) ed ancora di più nel Gruppo MNF (-57%, p<0.01) dopo 8 settimane. Le concentrazioni plasmatiche di ARG erano diminuite nei ratti REM (-41% vs Group CON) e normalizzate nel Gruppo ARG (p<0.01 vs REM); l'inibizione dell'arginasi determinava un discreto aumento di ARG nel Gruppo MNF (+38% vs REM) cui conseguiva un pari aumento dell'escrezione urinaria di nitriti (+33% vs REM), fortemente ridotti nel Gruppo REM rispetto al Gruppo NOR (-61%, p<0.05). L'attività arginasi renale era ridotta in tutti i Gruppi sperimentali rispetto al Gruppo NOR, ma le concentrazioni di ARG intrarenale erano significativamente minori nel Gruppo MNF (p<0.05 vs gli altri Gruppi). L'esame istologico mostrava un indice di sclerosi glomerulare statisticamente più basso nei ratti del Gruppo MNF (p<0.05 vs REM ed ARG).

**Conclusioni.** In conclusione, l'inibizione dell'arginasi nel ratto REM è in grado di rallentare l'evoluzione di IRC sia a livello emodinamico che istologico attraverso un meccanismo mediato direttamente ed indirettamente da NO.

**PAROLE CHIAVE:** Arginina, Ratti remnant, Arginasi, Insufficienza renale cronica, Proteinuria

## Progression of chronic renal failure in remnant rats: role of arginase inhibition

**Background.** Oral administration of arginine to remnant (REM) rats (5/6 nx) slows the progression of chronic renal failure through a nitric-oxide(NO)-dependent mechanism. We have recently shown that inhibition of arginase, the main metabolic pathway of arginine, was able to induce similar results on renal dynamics (GIN: 2001, 18:285-290). Aim of the present study was to test whether these changes were mediated by increased availability of arginine-derived NO.

**Methods.** Three Groups of REM rats were studied for 8 weeks after surgery: 1) untreated REM (Group REM); 2) REM rats treated with arginine (1%) in tap water (Group ARG); 3) REM rats administered a Mn<sup>++</sup>-free diet, to induce partial inhibition of arginase (Group MNF). Normal unmanipulated rats were used as controls (Group NOR).

**Results.** Liver arginase activity was significantly depressed only in MNF-rats (-35% vs. REM, p<0.01). Blood pressure

was significantly lower in Group MNF vs. ARG and REM after 6 weeks ( $p < 0.05$ ). Proteinuria was significantly decreased in Group ARG (-42%,  $p < 0.05$  vs. REM) and even more in Group MNF (-57%,  $p < 0.01$ ). ARG plasma levels, decreased in REM rats (-41% vs. Group CON), were normalized in Group ARG ( $p < 0.01$  vs. Group REM); arginase inhibition was able to increase such levels in Group MNF (+38% vs. REM) and this resulted in a proportional rise in urinary nitrite excretion (+33% vs. REM), grossly depressed in REM rats. Renal arginase activity was lower in all the Groups of remnant rats vs. Group NOR, but intrarenal concentrations of ARG were significantly lower only in rats of Group MNF ( $p < 0.05$  vs. all the other Groups). Histological examination showed that MNF-rats had a glomerular sclerosis index lower than in the other Groups ( $p < 0.05$  vs. Group REM and ARG).

**Conclusions.** In conclusion, inhibition of arginase in remnant rats slows the progression of CRF and preserves renal histology through a direct and/or indirect NO-dependent mechanism. (*G Ital Nefrolog* 2002; 19: 278-85)

**KEY WORDS:** Arginine, Remnant rats, Chronic renal failure, Arginase, Proteinuria